



TITLE:

泌尿生殖器疾患(とくに尿路性器癌) と血清Tissue Polypeptide Antigen (TPA)

AUTHOR(S):

松島, 正浩; 桑原, 孝; 宮前, 加奈美; 蜂矢, 朗彦; 川原,
昌巳; 深澤, 潔; 柳下, 次雄; ... 澤村, 良勝; 白井, 將文;
安藤, 弘

CITATION:

松島, 正浩 ...[et al]. 泌尿生殖器疾患(とくに尿路性器癌)と血清Tissue
Polypeptide Antigen (TPA). 泌尿器科紀要 1984, 30(7): 869-875

ISSUE DATE:

1984-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118234>

RIGHT:

泌尿生殖器疾患（とくに尿路性器癌）と血清 Tissue Polypeptide Antigen (TPA)

東邦大学医学部泌尿器科学教室（主任：安藤 弘教授）

松島 正浩・桑原 孝・宮前加奈美・蜂矢 朗彦

川原 昌巳・深澤 潔・柳下 次雄・田島 政晴

澤村 良勝・白井 将文・安藤 弘

SERUM TISSUE POLYPEPTIDE ANTIGEN (TPA) IN PATIENTS WITH UROGENITAL CANCER

Masahiro MATSUSHIMA, Takashi KUWABARA, Kanami MIYAMAE, Akihiko HACHIYA,
Masami KAWAHARA, Kiyoshi FUKASAWA, Tsuguo YAGISHITA, Masaharu TAJIMA,
Yoshikatsu SAWAMURA, Masafumi SHIRAI and Ko ANDO

From the Department of Urology, Toho University School of Medicine

(Director: Prof. K. Ando)

We measured the serum TPA level in 260 patients with benign urogenital diseases, 189 patients with urogenital cancer and 72 healthy blood donors by using a radio-immunoassay kit in order to evaluate its usefulness as an indicator for the presence of cancer. TPA value (mean \pm 2SD) in healthy blood donors was in the range of 36.8–110.8 units per liter, so that values higher than 110 U/L were considered to be abnormal. Significantly higher serum TPA levels were observed in patients with non-treated cancers, compared to healthy blood donors. But elevated serum TPA levels were also observed in the patients with benign diseases, especially in cases of benign prostatic hyperplasia with urinary tract infection. Consequently, it is considered that the serum TPA test is very useful for detecting urogenital diseases, but not for screening urogenital cancer. In cases of urogenital cancer, serum TPA levels elevated significantly by recurrence or recrudescence of the disease. Therefore, a good correlation was established between serum TPA and the efficiency of a given therapy in patients with prostatic cancer and bladder cancer.

Key words: Tissue polypeptide antigen, Tumor marker, Bladder cancer, Prostatic cancer

緒 言

1963年にソ連の Abelev ら¹⁾が AFP を発見して以来、腫瘍マーカーに関する研究が世界的に盛んになり、腫瘍マーカーが癌のマスキング、診断、病勢の把握、治療効果の判定ならびに予後のモニタリングに有用なことがしだいに判明し、測定法の改良などにより、泌尿器科領域の悪性腫瘍においても、前立腺癌の前立腺酸性フォスファターゼ、睾丸腫瘍の AFP など優秀な腫瘍マーカーが、臨床応用されつつある

が²⁾、尿路上皮癌や腎細胞癌などでは、いまだに特異的なマーカーがないために、さまざまな試みがなされ報告されている。

Tissue Polypeptide Antigen (以下 TPA と略す) は、1957年にスウェーデンの Björklund ら³⁻⁶⁾により、ヒト癌組織中より発見された分子量22,000~25,000の1本鎖の細胞膜上のポリペプチドで、90個以上のアミノ酸よりなり、癌胎児性抗原であり、非特異抗原として腫瘍細胞、胎盤、胎児などの増殖中の細胞膜で生成されていることが判明している。担癌患者血清中に高

率に認められ、持続的な TPA 値の上昇は進行癌と相関があり、かつ予後を悪化させるといわれているが、急性感染症においても、一過性に TPA 値は上昇することがあきらかになっている。今回われわれは泌尿器科領域の疾患につき TPA を測定する機会をえたので、その成績を述べ、若干の文献的考察を加えて報告する。

対 象

TPA の定量をおこなった検体は、泌尿器悪性腫瘍患者189例、泌尿器良性疾患患者260例と健康者72例である。男性436例、女性85例、合計521例であり、年齢は18~90歳にわたった。

悪性腫瘍患者の内訳は、男性172例、女性17例で、平均年齢は64.2歳であり、腎腫瘍14例、膀胱腫瘍99例、前立腺癌67例、睾丸腫瘍9例であった。

良性疾患患者は、男性239例、女性21例で、平均年齢60.8歳であり、前立腺肥大症145例、尿路感染症25例と、その他の泌尿生殖器系良性疾患90例であった。

健康者は、男性37例、女性35例で、平均年齢は25.5歳であった。

測定方法

TPA 測定法は Wirklund ら (1980) の開発した radioimmunoassay 法⁷⁾によった。測定原理は第一抗体として抗 TPA 馬血清を、第2抗体として抗馬 IgG ウサギ血清を用い、¹²⁵I ラベル TPA により抗原抗体複合体を形成し、gamma scintillation counter を用いて測定した。手技の詳細は Fig. 1 に示す。

結 果

この方法で測定した健康者を含む521例の血清 TPA 値を Fig. 2 に示した。

1. 健康人の血清 TPA

健康人72名の血清 TPA 値は 74 ± 18.4 U/L であったので、正常値上限は $\text{mean} + 2 \text{SD}$, 110 U/L とした。

2. 泌尿器悪性腫瘍患者と血清 TPA

悪性腫瘍患者を未治療群、治療群と遠隔転移群に分け血清 TPA を比較した。

前立腺癌患者のなかで、未治療群21例の最高値は1,500 U/L、最低値は88 U/L、平均は 276.6 ± 322.4 U/L であるのに対し、治療群40例の最高値は743 U/L、最低値は50 U/L、平均は 167.1 ± 136.5 U/L と低値を示した。また遠隔転移群6例の最高値は1,500 U/L、最低値は99 U/L、平均は 192.3 ± 91.7 U/L であった。正常値上限を越す陽性率は、未治療群が85.8%、遠隔

転移群が83.3%、治療群が42.5%であった。

膀胱癌患者のなかで、未治療群20例の最高値は300 U/L、最低値は66 U/L、平均は 142.3 ± 68.8 U/L であるのに対し、治療群76例の最高値は320 U/L、最低値は55 U/L、平均は 116.4 ± 55.3 U/L と低値を示した。また遠隔転移群3例は、それぞれ340, 360, 1,500 U/L で、平均は 707.3 ± 563.5 U/L であった。陽性率は、未治療群75.0%、遠隔転移群100%、治療群34.2%であった。

腎腫瘍患者のなかで、未治療群5例の最高値は240 U/L、最低値は97 U/L、平均は 161.4 ± 58.1 U/L であるのに対し、治療群9例の最高値は140 U/L、最低値は60 U/L、平均は 104.6 ± 25.8 U/L と低値を示した。陽性率は未治療群60%、治療群22.2%であった。

睾丸腫瘍患者のなかで、未治療群は2例で、110と150 U/L であり、治療群7例の最高値は350 U/L、最低値は80 U/L、平均 140.4 ± 88.5 U/L であった。

すなわち泌尿器悪性腫瘍患者の TPA 陽性率は、未治療群73.5%、遠隔転移群91.7%、治療群33.0%であった。

3. 泌尿器良性疾患と血清 TPA

前立腺肥大症117例の最高値は335 U/L、最低値は45 U/L で、平均は 97.2 ± 46.9 U/L を示し、陽性率は35.9%であった。

尿閉や尿路感染症を合併した前立腺肥大症28例の最高値は1,500 U/L、最低値は140 U/L で、平均は 346.6 ± 303.3 U/L を示し、陽性率は100%であった。

尿路感染症25例の最高値は480 U/L、最低値は15 U/L で、平均は 139.2 ± 131.9 U/L を示し、陽性率

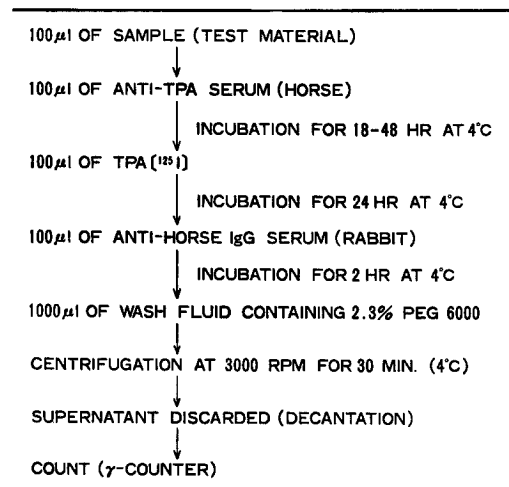


Fig. 1. Radioimmunoassay of TPA

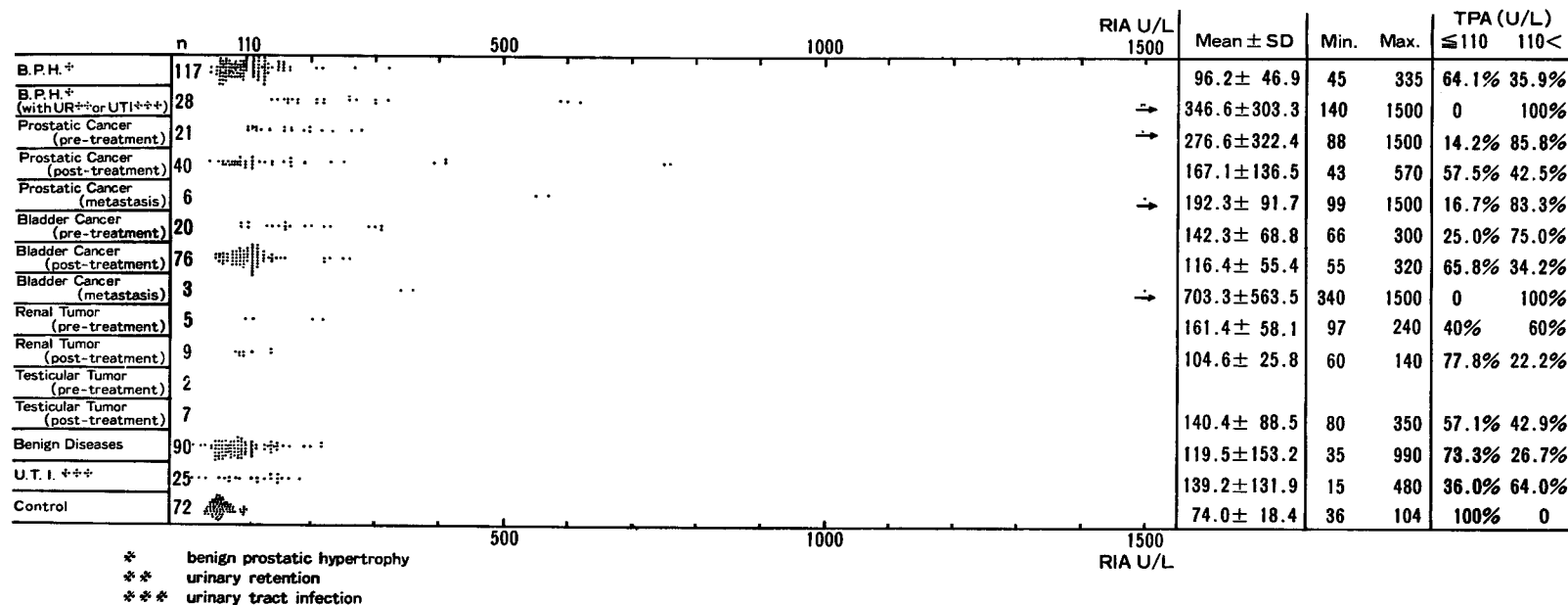


Fig. 2. Serum tissue polypeptide antigen (TPA) in patients with urogenital diseases

Table 1. WBC and CRP levels in 40 patients with UTI and benign urogenital disease which caused elevated TPA in serum

	no. of pat.	WBC		CRP	
		increase	normal	positive	negative
UTI*	10	5	5	1	9
BPH (with UR** or UTI*)	8	2	6	2	6
Benign disease	22	1	21	1	21
Total	40	8	32	4	36

* UTI : Urinary tract infection
 ** UR : Urinary retention

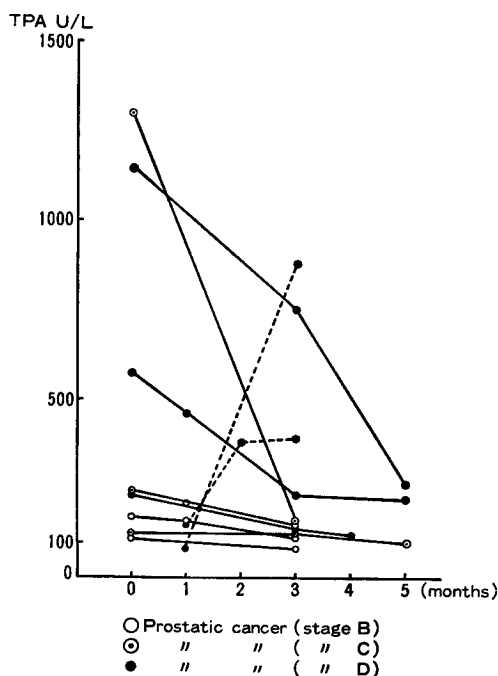


Fig. 3. Ten patients with prostatic cancer treated by castration followed by determination of TPA activity

は64%であった。

以上のごとく尿路感染症をとまなう場合、血清 TPA の陽性率は82%であった。ただし尿路感染症の血清 TPA の陽性化は一過性である。

泌尿器良性疾患のうち血清 TPA が陽性を示した尿路感染症、尿閉や尿路感染症をとまなった前立腺肥大症とその他の良性疾患のうちで、白血球数と CRP を検査した40症例を纏めたものが Table 1 である。すなわち白血球増多は8例(20%)、CRP 陽性は4例(10%)であった。白血球数と CRP とともに

正常範囲のものは32例であった。

4. 治療効果との相関

前立腺癌患者10例について、治療前と除率術や抗男性ホルモン療法施行後の症例と、ホルモン療法を施行したにもかかわらず再燃した症例の血清 TPA を経時的に測定した結果を Fig. 3 に示した。治療前血清 TPA が 110 U/L 以上であった8例は、ホルモン療法開始後はほぼ正常範囲に低下している。いっぽう、ホルモン療法に反応せず再燃した2例の血清 TPA は、再燃とともに高値を示していく傾向にあった。このように、血清 TPA は前立腺癌症例のホルモン療法の効果をよく反映し、かつ Stage が進展すると血清 TPA も高値を示すことが判明した。

5. 前立腺性 酸性フォスファターゼ (PAP) との比較

治療前の前立腺癌患者8例における PAP の陽性率は4例(50.0%)であるのに対し血清 TPA の陽性率は7例(87.5%)であった。ホルモン療法を施行したにもかかわらず再燃をきたした3例では PAP、血清 TPA とともに陽性であった。ホルモン療法中血清 TPA のみが陽性である5症例と、PAP のみが陽性である1症例に対しては、再燃の有無を厳重にチェックして経過観察している (Fig. 4)。

6. CEA との比較

膀胱腫瘍患者48症例の血清 TPA と血清 CEA を測定し、治療前、治療後、転移との相関を検討した (Fig. 5)。

治療前の膀胱腫瘍患者9例の血清 CEA の陽性率は33.3%であるのに対し、血清 TPA の陽性率は77.8%であった。遠隔転移の認められた2症例では、血清 TPA は 100%、血清 CEA は 50%の陽性率であった。治療後の症例のうち血清 TPA のみが陽性であ

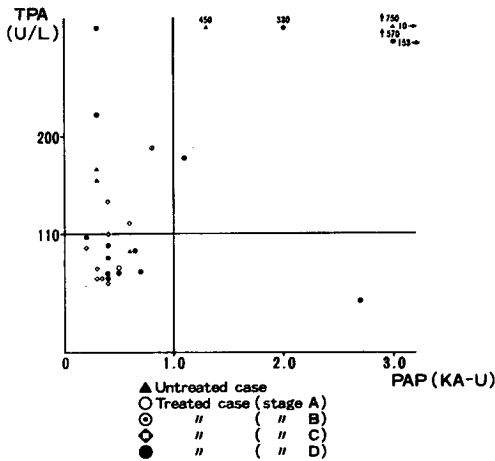


Fig. 4. Serum TPA and PAP levels in 33 patients with prostatic cancer

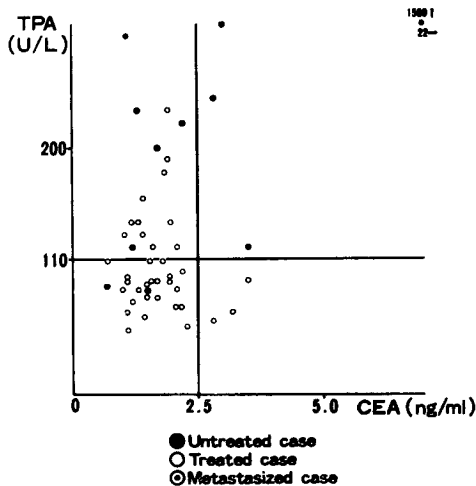


Fig. 5. Serum TPA and CEA levels in 48 patients with a urinary bladder tumor

る11症例と、血清 CEA のみが陽性である3症例に関しては、遠隔転移や再燃の有無を厳重にチェックしている。

考 察

わが国の高齢社会化とともに各臓器の発癌率が増加しつつある間に、尿路性器癌の発生も欧米諸国の程度に近づきつつあることは確かである。このような状況下において、悪性腫瘍の診断、治療効果の判定、再燃のチェックなどに腫瘍マーカーの重要性が高まりつつある。すでに前立腺癌における PAP、睾丸腫瘍における AFP や HCG β サブユニットなどは、すぐれ

た腫瘍マーカーとして広く容認されている²⁾。しかるにわが国における泌尿器腫瘍のうち、その発生頻度の高い膀胱腫瘍、腎腫瘍には特異的な腫瘍マーカーはなく、信頼度の高い腫瘍マーカーの出現が望まれている。これまでも CEA⁸⁾、FDP⁹⁾、フェリチン¹⁰⁾、 β -グルクロニダーゼ¹¹⁾、ポリアミン¹²⁾などが有力な腫瘍マーカーになりうると期待されたが、その評価はまだまだ十分とは言えない。

TPA は Björklund ら³⁻⁶⁾により報告された CEA などの既知の抗原とは交叉反応を示さない新しい癌胎児性抗原である。その物性と測定法は前述のごとくである。

血清 TPA の正常値は Björklund らは健康人の95%が 0~85 U/L であったことから、その上限を 85 U/L としている。秋山ら¹³⁾は本邦成人の測定値分布を基に 32.4~97.2 U/L という値を正常範囲として扱い、井坂ら¹⁴⁾は正常値上限を 110 U/L としている。われわれはこの方法で測定した健康人72名の血清 TPA 値が 74 ± 18.4 U/L であったことから、正常値上限は $\text{mean} + 2 \text{SD}$, 110 U/L とした。ただしこの上限値は秋山らも述べているごとく¹³⁾、まだ確定したものではなく、今後さらに検討を要する。

Menendez-Botet ら¹⁵⁾の報告では悪性腫瘍患者 513 名中378名 (74%) に血清 TPA が上昇し、77 名中49名 (64%) に尿中 TPA が上昇したという。Andrén-Sandberg ら¹⁶⁾は結腸直腸癌患者の血中 TPA 値の腫瘍マーカーとしての有用性を述べている。Schlegel ら¹⁷⁾は乳癌の腫瘍マーカーとして CEA と TPA の有用性を強調している。

泌尿器系の悪性腫瘍では、Björklund ら^{18,19)}が膀胱癌で75%、前立腺癌で53%に血清 TPA が陽性になると報告している。秋山ら¹³⁾は膀胱腫瘍未治療患者 18名中14名 (77.8%) に血清 TPA が陽性であった報告している。われわれの膀胱腫瘍未治療患者20名中の血清 TPA 陽性率75%とほぼ合致し、治療後の膀胱腫瘍患者76症例中34.2%に血清 TPA の陽性がみられた。この原因として秋山ら¹³⁾も述べているように、病巣の残存や再発を検出しえていない可能性や、残された尿路上皮の pre-neoplastic な変化などが推測される。Kumar らの報告²⁰⁾では l-naphthylamine などの芳香族アミンを扱う人で血清 TPA が高値を示し、その値は、それらの物質との暴露期間と相関傾向にあるので、血清 TPA は膀胱粘膜の Pre-neoplastic な変化を反映するという仮説をたてている。

前立腺癌の陽性率は未治療群が85.8%、遠隔転移群が83.3%、治療群が42.5%であり、井坂ら¹⁴⁾の前立腺

癌の陽性率とよく合致した。治療効果との相関は、制癌状態では正常範囲内に低下し、再燃とともに上昇する傾向があり、血清 TPA が前立腺癌のホルモン療法の効果をよく反映することがあきらかとなり、さらに Stage の進展とも相関することが立証された。

泌尿器悪性腫瘍患者全体での血清 TPA 陽性率は未治療群73.5%, 遠隔転移群91.7%, 治療群33%となり、腫瘍マーカーとしての臓器特異性 (Organ specificity) はないが、sensitivity は高いマーカーであると言えることができる。

いっぽう、血清 TPA は泌尿器良性疾病において一過性に高値を示す症例のあることは十分認識しておく必要がある。とくに尿閉や尿路感染症をともなった前立腺肥大症では高値を示した。このほか、良性疾病では、肝炎、気道感染症、インフルエンザ、皮膚感染症でも陽性を呈することが判明している^{18,19)}。感染症に起因する血清 TPA の上昇は悪性疾病の場合と異なり、その上昇が一過性であり、急性期が過ぎると正常に戻る。

結 語

1. 泌尿器悪性腫瘍患者 189 例、泌尿器良性疾病患者 260 例、健康人 72 例について血清 TPA を RIA 法で測定し、以下の結果を得た。

2. 泌尿器悪性腫瘍患者での血清 TPA 陽性率は、未治療患者全体で 73.5%, 遠隔転移患者 9 例中 8 例 (91.7%), 治療患者全体では 33% であった。

3. 悪性腫瘍の再発、再燃時には陽性化することが判明した。

4. 前立腺癌患者 10 例について経時的に血清 TPA を測定したところ、治療効果、再燃と良く相関することが判明した。

5. 前立腺癌 33 症例の PAP と血清 TPA を同時に測定し、対比したところ、未治療症例の陽性率は、PAP 50.0% であるのに対し、血清 TPA は 87.5% であり、再燃症例は両者とも陽性であった。

6. 膀胱腫瘍 48 症例の血清 CEA と TPA を同時に測定し比較したところ、未治療症例の陽性率は CEA 33.3% であるのに対し TPA 77.8% であり、遠隔転移例では、CEA 50% であるのに対し、TPA 100% であった。

7. 泌尿器良性疾病、とくに尿閉や尿路感染を合併する症例にあっては、血清 TPA が一過性に陽性化することが判明した。

稿を終わるにあたりキットによる測定に協力いただいた Special reference laboratory (株) に感謝します。

なお、本論文の要旨は第 48 回日本泌尿器科学会東部連合総会と第 72 回日本泌尿器科学会総会で発表した。

文 献

- 1) Abelev G, Perova S, Khramkova N, Postnikova Z and Irlin Y: Production of embryonal α -globulin by transplantable mouse hepatomas. *Transplantation* 1: 174~180, 1963
- 2) Javadopour N: Tumor marker in urologic cancer. *Urology* 16: 127~136, 1980
- 3) Björklund B: Effect of horse anti-human cancer serum on malignant and normal human cells. *Int Arch Allergy* 10: 56~64, 1957
- 4) Björklund B and Björklund V: Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cytoimmunological technique: Presence of an insoluble, heat-labile tumor antigen. *Int Arch Allergy* 10: 153~184, 1957
- 5) Björklund B, Lundblad G and Björklund V: Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cytoimmunological technique: II Nature of tumor antigen. *Int Arch Allergy* 12: 241~261, 1958
- 6) Luning B, Wirklund B, Redelius P and Björklund B: Biochemical properties of tissue polypeptide antigen. *Biochim. Biophys. Acta* 624: 90~101, 1980
- 7) Wirklund B, Kallin E, Andersson K and Björklund B: Radioimmunoassay of TPA versus hemagglutination technique. in *Proteins of the biological fluids*. Peeters, H., p. 243, Pergamon Press., Oxford, 1980
- 8) Gold P and Freedman SO: Demonstration of tumor specific antigen in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 121: 429~459, 1965
- 9) 大滝三千雄: 泌尿器悪性腫瘍における血清および尿 FDP の検討. *日泌尿会誌* 68: 1172~1183, 1977

- 10) Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A and Llevellin P
Immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients iron deficiency and iron overload. *J Clin Path* **25** : 326~329, 1972
- 11) Boyland E, Wallance DM and Williams DC:
Urinary enzymes in bladder cancer. *Brit J Urol* **27** : 11~14, 1955
- 12) Sanford EJ, Drago JR, Rohner TJ, Kessler GF, Sheehan L and Lipto A: Preliminary evaluation of urinary polyamines in the diagnosis of genitourinary tract malignancy. *J Urol* **113** : 218~221, 1975
- 13) 砂山隆弘・辻橋宏典・朴 英哲・永井信夫・松浦健・井口正典・八竹 直・栗田 孝：尿路悪性腫瘍における Tissue polypeptide antigen (TPA) の検討. *泌尿紀要* **29** : 1635~1640, 1983
- 14) 井坂 茂夫・榊鏡年清・丸岡 正幸・島崎 淳・村上 信乃・岡 昌則：泌尿器科領域における血清 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) の検討. *西日泌尿* **45** : 1027~1030, 1983
- 15) Menendez-Botet CJ, Oettgen HF, Pinsky CM and Schwartz MK : A preliminary evaluation of tissue polypeptide antigen in serum or urine (or both) of patients with cancer or benign neoplasms. *Clin Chem* **24** : 868~872, 1978
- 16) Andrén-Sandberg A and Isacson S : Tissue polypeptide antigen in colorectal carcinoma. *Excerpta Medica International Congress Series* **439** : 139~143, 1977
- 17) Schlegel G, Lüthgens M, Eklund G and Björklund B : Correlation between activity in breast cancer and CEA, TPA and eighteen common laboratory procedures and the improvement by the combined use of CEA and TPA. *Tumor Diagnostik*. **2** : 6~11, 1981
- 18) Björklund B, Björklund V, Lundström R and Eklund G : Tissue polypeptide antigen (TPA) in human cancer defence responses. In Freldman (Ed.) *The reticuloendothelial system in health and disease Immunological and Pathological Aspects*, p. 357~370 Plenum, New York, 1976
- 19) Björklund B : Tissue polypeptide antigen (TPA) Biology, biochemistry, improved assay methodology, clinical significance in cancer and other conditions, and future outlook. *Antibiotics Chemother* **22** : 16~31, 1978
- 20) Kumar S, Wilson P, Brenchley P, Taylor G, Björklund B and Eklund G : Frequent elevation of tissue polypeptide antigen in sera of workers exposed to bladder carcinogens. *Int J Cancer* **22** : 542~545, 1978

(1984年3月1日迅速掲載受付)